

氏 名	山 田 健
学 位 の 種 類	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 4978 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学 位 論 文 名	光学活性 β 置換ピログルタミン酸の効率的合成と生物活性物質合成への応用 (Efficient Synthesis of Optically Active β -Substituted Pyroglutamic Acid and Its Application toward the Synthesis of Biologically Active Molecules)
論文審査委員	主 査 教 授 大 船 泰 史 副 査 教 授 飯 尾 英 夫 副 査 教 授 木 下 勇 副 査 助 教 授 坂 口 和 彦

論 文 内 容 の 要 旨

光学活性アミノ酸類は、生命活動の制御を担う重要な物質である。アミノ酸の機能を探る手段物質（ツール）として、非天然型のアミノ酸類、特に β 置換アミノ酸に注目が集まっている。 β 置換ピログルタミン酸は、 β 置換アミノ酸合成の有用な合成ブロックと見なすことができる。 β 置換ピログルタミン酸は、その環状構造により、 α 、 β の置換基を安定なトランス型に配置することから、 β 位置換基を利用した立体選択的な様々な官能基変換が可能である。このため、これまでに多くの研究グループが β 置換ピログルタミン酸の合成法を報告しているが、立体選択性、収率、大量合成の全てを満足する合成法はなかった。本論文では、これらを全て満足する光学活性 β 置換ピログルタミン酸の効率的な合成法の開発と、その生物活性物質（4位置換サリドマイド、抗腫瘍性抗生物質オキサゾロマイシンのコアユニット）合成への応用について述べる。

筆者らは、グリシンニッケル錯体と共役エノンのマイケル付加反応を経る立体選択的な β 置換ピログルタミン酸の合成を報告している。しかしながら、これまで用いられたニッケル錯体は、反応性や大量供給の見地から問題が残されていた。そこで、ニッケル錯体リガンドを精査することにより、高い反応性と大量合成を満足する新規ニッケル錯体の開発に成功した。その結果、様々な置換基を持つ光学活性 β 置換ピログルタミン酸の量的供給に成功した。合成した β 置換ピログルタミン酸を用いて、生物活性上興味深いサリドマイドの4位置換アナログを合成した。サリドマイドは中性条件下で容易にラセミ化するが、本サリドマイドは4位に置換基を持つため、ラセミ化することなくトランス体のみを与えた。次に、オキサゾロマイシンのコアユニットの合成を行った。これまで困難であった α 、 β -二置換共役エノンとニッケル錯体のマイケル付加反応は、塩基にTBDを用いることにより進行し、その結果、 β 、 γ -二置換ピログルタミン酸の一举構築に成功した。その後、 β 位置換基を利用した α 位への立体選択的な官能基導入、セレンを用いた脱離反応により、コアユニットの合成に成功した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

光学活性 β 置換ピログルタミン酸は非天然型アミノ酸や含窒素生物活性化合物の合成の有用な合成ブロックとして注目されている。これまでに多くの研究グループによりその立体及びエナンチオ選択的な合成が報告されているが、その実用的な合成法の開発は重要な課題とされていた。本論文は、優れた反応性をもつ新規グリシンNi錯体の開発に基づく一般性と実用性を兼ね備えた光学活性 β 置換ピログルタミン酸合成法の確立とその生物活性化合物への合成展開について述べている。

第1章では、既知のグリシンNi錯体とアクリル酸エステルとの反応遷移状態の考察からアミン部位の改変に着目した新規錯体の合成を行い、高い反応性をもつペリジルグリシンNi錯体の開発に成功した。この錯体は不斉オキサゾリジノンをもつ β 置換アクリル酸エステル類と速やかに反応して、高ジアステレオ選択的に対応するマイケル付加体を与えた。この結果、目的化合物とともにNiリガンドと不斉補助基がリサイクル可能な実用的プロセスが開発できた。第2章では、サリドマイドのラセミ化を抑制できる類縁体として4位に置換基をもつサリドマイドの合成について述べている。第1章で合成した β 置換ピログルタミン酸合成法を用いて3種の4位置換サリドマイドに導き、それらがトランス体として高い化学的安定性をもつことを立証した。第3章では、抗腫瘍性抗生物質オキサゾロマイシンのコアユニットの効率的な合成を行った。これまでに例のない α 、 β -二置換アクリル酸エステルとのマイケル付加反応を実現することにより、 β 、 γ -置換ピログルタミン酸が一举に構築でき、引き続き目的化合物への誘導にも成功した。

以上のように、本論文は高い反応性をもつグリシンNi錯体の開発により光学活性 β 置換ピログルタミン酸の実用的合成法を確立し、その生物活性化合物合成への道を切り拓いた。よって、博士（理学）の学位を授与するに値するものと審査した。